

CÂNCER DE MAMA E SEUS MARCADORES TUMORAIS

Maria Enakelly Santos Trindade (1); Daniela Cruz da Silva Nascimento (1); Danielly de Vasconcellos Soares (2); Maria Lúcia dos Santos (3); Giovanni Tavares de Sousa (4)

Faculdade Maurício de Nassau Campina Grande-PB

enakelly@hotmail.com, aleinad2605@gmail.com, daniellytorres@hotmail.com.br, lucia-carol@hotmail.com e giovannitavares66@hotmail.com

Resumo: o câncer de mama tornou-se de grande importância para saúde pública, sendo relacionado à principal causa de mortalidade por câncer entre mulheres no Brasil, podendo ocorrer por diversos fatores como: histórico familiar, susceptibilidade genética, idade, menstruação precoce, menopausa, ausência de gravidez, obesidade e reposição hormonal. O diagnóstico é feito através da anamnese, exame clínico geral, inspeção e avaliação cutânea das mamas e a mamografia. Os tratamentos podem ser sistêmicos com a hormonioterapia, quimioterapia ou terapia biológica e o tratamento local. Marcadores tumorais são macromoléculas muitas vezes proteínas, que são produzidas pelo organismo ou pelo tumor e, são encontrados no sangue e em outros líquidos biológicos, onde o crescimento de células neoplásicas implicará no aparecimento e/ou alteração da concentração dos mesmos. O presente trabalho teve como objetivo averiguar a importância no diagnóstico do câncer de mama utilizando a avaliação de determinados marcadores tumorais. Utilizando como metodologia uma pesquisa cujo os estudos foram realizados a partir de uma coleta de dados realizada em fontes secundárias, por meio de um levantamento bibliográfico, realizou-se uma busca na SciELO, LILACS e Google Acadêmico. A busca foi realizada no período de fevereiro a abril de 2016. Foi obtido com resultado que os marcadores tumorais são de grande importância na avaliação do tumor desde que descoberto até sua recidiva, a partir dos níveis de expressão destes marcadores pode-se avaliar o grau de estadiamento do tumor e direcionar melhor seu tratamento e sua eficácia.

Palavras-chave: tumor, câncer de mama e marcadores tumorais.

Introdução: O câncer de mama tornou-se de grande importância para saúde pública, sendo relacionado à principal causa de mortalidade por câncer entre mulheres no Brasil. Podendo ocorrer por diversos fatores entre eles: histórico familiar, susceptibilidade genética, idade, menstruação precoce, menopausa, ausência de gravidez, obesidade e reposição hormonal.

O diagnóstico é feito através da anamnese na busca de fatores de risco bem como um exame clínico geral na busca de patologias associadas, sendo consolidado com o exame clínico da mama onde é realizada uma inspeção e avaliação cutânea das mamas a qual se observa a presença de abaulamentos

ou retrações como também é realizada a palpação que trará a possibilidade de avaliação da presença ou ausência de nódulos bem como sua consistência e mobilidade e a relação com os tecidos adjacentes. Outro exame utilizado para o diagnóstico é a mamografia que é um exame de imagem que permite avaliar lesões não-palpáveis e também as características destas lesões como borda, tamanho e inflamação (SCHNEIDE; SCHWANKE, 2008).

O tratamento pode ser sistêmico como a hormonioterapia, quimioterapia ou terapia biológica, utilizados para destruir ou controlar o câncer de mama ao longo de corpo, ou ainda esse tratamento sistêmico pode ser usado para

reduzir o tamanho do tumor antes do tratamento local e da radioterapia. Outras pacientes recebem tratamento sistêmico para prevenir o aparecimento de um tumor, ou ainda o tratamento sistêmico é feito quando já há a doença sistêmica diagnosticada (SCHNEIDE; SCHWANKE, 2008).

A prevenção pode ser primária, secundária e terciária a principal distinção entre prevenção primária, secundária e terciária está no período de progressão da doença sobre o qual se deseja intervir. Primária tem como objetivo prevenir da doença ou dos fatores que levam a doença, esta prevenção está associada a estilos de vida que diminuem o risco de desenvolver câncer de mama: amamentar, residir em área rural, praticar exercícios físicos e ingerir bebidas alcoólicas com moderação, manter uma alimentação equilibrada e controlar o peso. Já a secundária tem como objetivo alterar o curso da doença sendo que a mesma já aconteceu, tendo por finalidade identificar a doença em uma fase precoce, quando ainda não está clinicamente aparente, e que permita uma abordagem terapêutica eficaz, alterando seu curso ou minimizando os riscos associados, prevenindo também as recidiva. A terciária são as medidas utilizadas para minimizar os impactos da doença na qualidade de vida das mulheres (THULER, 2003).

Os avanços na Biotecnologia bem como a Biologia Molecular têm favorecido o conhecimento dos mecanismos que regulam a proliferação e diferenciação celular assim como os tumores e suas metástases (ANDRADE, 2014).

O câncer de mama apresenta diversos marcadores tumorais que podem ser encontrados em diferentes estágios do desenvolvimento do tumor desde o início até possíveis recidivas.

Marcadores tumorais são macromoléculas muitas vezes proteínas, que são produzidas pelo organismo ou pelo tumor e, são encontrados no sangue e em outros líquidos biológicos, onde o crescimento de células neoplásicas implicará no aparecimento e/ou alteração da concentração dos mesmos. Esses marcadores auxiliam nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognósticos (EISENBERG; KOIFMAN, 2001).

A caracterização ou quantificação destas substâncias tem se mostrado de grande importância na evolução da oncologia, diante que por meio dos resultados são inúmeros os estudos, pode-se tratar os pacientes de maneira, mais direcionada e conseqüentemente este procedimento terapêutico terá maior eficácia (VEIGA et al, 2009).

As expressões anômalas ou exageradas de algumas destas substâncias biológicas podem estar presentes em neoplasias malignas da mama, na qual se apresenta relevância do ponto de vista prognóstico. Os fatores biológicos que mais implicam no prognóstico são os receptores hormonais de estrógeno e progesterona, e a superexpressão do receptor de crescimento do epidérmico humano Cerb B2 (VEIGA et al, 2009).

Com o avanço da medicina nas duas últimas décadas, surgiram alguns aperfeiçoamentos no tratamento do câncer de mama. A cirurgia associada a radioterapia e a terapia adjuvante tem como objetivo erradicar a doença do local, já na terapia adjuvante é empregada a quimioterapia com drogas citotóxicas e a hormonioterapia, que modifica ou modula a resposta dos receptores hormonais (MORAES et al, 2006).

Objetivo: Averiguar a importância no diagnóstico do câncer de mama utilizando a avaliação de determinados marcadores tumorais.

Metodologia: A presente pesquisa trata-se de um estudo com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias, por meio de um levantamento bibliográfico, realizou-se uma busca na SciELO, LILACS e Google Acadêmico. A busca foi realizada no período de fevereiro a abril de 2016. Foram utilizados para a busca os seguintes descritores e suas combinações na língua portuguesa: Câncer de mama, Marcadores tumorais, Tumores, Receptores hormonais, Cerb B2, CA 15-3 e Catepsina D com estudos realizados do ano de 2001 a 2015.

Referencial teórico: Serão abordados neste estudo alguns marcadores tumorais, que de acordo com a literatura são importantes no estudo do câncer de mama: Receptores hormonais (receptores de estrógeno e receptores de progesterona); Cerb B2; CA 15-3 e Catepsina D.

Receptores hormonais (receptores de estrógeno e receptores de progesterona): são marcadores associados aos tecidos, onde estão presentes na superfície das células como proteínas que são específicas para cada hormônio, os mais estudados em neoplasias mamárias são o estrógeno e a progesterona (GOBBI, 2012).

O estudo dos mesmos se faz de fundamental importância na abordagem terapêutica desta classe de tumores pelo fato dos hormônios serem produzidos em órgãos reprodutivos, estima-se que eles tenham uma ação considerável no crescimento de tumores nesses órgãos já que o estrógeno tem um

papel importante no crescimento das células do tecido mamário por isso qualquer fator que leve a um aumento no estrógeno poderá levar também a um aumento no risco de desenvolver o câncer de mama. A terapia ablativa de estrógeno tem sido usada desde que se teve conhecimento que esse hormônio age no crescimento do tumor e assim foram usados os receptores específicos para o estrógeno para uma terapia hormonal, onde se pôde observar que esta terapia produziu uma remissão clínica em pacientes com carcinoma de mama, essa remissão ocorreu devido ao número de receptores específicos para o estrógeno em células tumorais para onde essa terapia hormonal é direcionada. Os métodos mais usados para a detecção de receptores hormonais são os métodos bioquímicos e o imuno-istoquímico onde essa técnica utiliza anticorpos monoclonais para detecção (SALLES et al, 2009).

Estudos comprovam que o prognóstico é favorável a existência desses receptores hormonais. Tumores positivos para receptores de progesterona mostram que os pacientes terão uma maior sobrevida e um maior intervalo de tempo livre da doença. Já as pacientes com tumores positivos para os receptores de estrógeno estas terão uma maior sobrevivência livre da doença e maior probabilidade de resposta a terapia hormonal. Já as pacientes que se mostram negatividade para receptores de estrógeno receptores de progesterona mostraram pior prognóstico (EISENBERG; KOIFMAN, 2001).

Cerb B2: o oncogene Cerb B2 pertence à família de receptores de membrana cujo domínio extracelular pode ser identificado por meio de dosagem em cultura ou liberado na circulação. Este é amplificado e hiperexpresso em 20 a 40% dos carcinomas primários de mama, tendo seu papel nesta neoplasia investigado, porém os resultados mantem controversos. A correlação entre o Cerb B2 e

o prognóstico de câncer de mama tem sido examinado, contudo é considerável atenção a recidiva tumoral e a sobrevida de pacientes. Entretanto, é um fator importante em pacientes em tratamento de câncer de mama cujos tumores exibem expressão aumentada desse marcador podem ter benefício com altas doses de quimioterapia (ALMEIDA et al, 2007).

CA 15-3: é um dos marcadores mais específicos e se torna superior ao CEA (antígeno carcinoma embrionário). Sua sensibilidade varia de acordo com a massa tumoral e o estado clínico do paciente. Na fase inicial 23% dos casos apresentam aumento na sua grande utilização para o prognóstico no retorno do câncer antes de ocorrer os sinais em até um ano e um mês, nestes casos se aconselham a dose sérica de CA 15-3 a certos tipos de neoplasias como: câncer de mama, ovário, colo do útero e pulmão. Em outros níveis são observados diferentes tipos de Hepatite crônica, tuberculose, lúpus e sarcoidose devido sua baixa especificidade e sensibilidade. Entende-se que o CA 15-3 não é seguro para apresentar um diagnóstico preciso.

Catepsina D: é uma endoprotease lisossomal ácida, que pode ser encontrada em praticamente todas as células dos mamíferos e em marcador tumoral em câncer de mama. A função fisiológica da catepsina D é desconhecida, mas parece estar envolvida na degradação das proteínas teciduais, ou seja, tanto em condições normais como patológicas. O seu papel na carcinogênese está associado a estimulação de DNA e mitose durante a regeneração tecidual e devido ao seu poder proteolítico, facilitaria a disseminação tumoral, por digestão de proteoglicanos da matriz intersticial e membrana basal (EISENBERG; KOIFMAN, 2001).

Resultados e discussão: O presente estudo mostra que os marcadores tumores são de grande importância na avaliação do tumor, desde que descoberto até sua recidiva. A partir dos níveis de expressão destes marcadores pode-se avaliar o grau de estadiamento do tumor e direcionar melhor seu tratamento, e também podem ser usados para acompanhar a eficácia do tratamento.

O câncer de mama apresenta diversos marcadores que podem se apresentar mais ou menos específicos. Os marcadores que se mostraram mais específicos foram os receptores hormonais, em especial os receptores de estrógeno por estarem presentes nas células tumores proporcionaram uma terapia hormonal ablativa mostrando-se bastante eficaz, produzindo uma remissão clínica nas pacientes, devido ao elevado número de receptores de estrógeno nas células tumorais. Já o marcador Cerb B2 é um marcador usado no prognóstico de carcinomas primários de mama onde sua hiperexpressão vai favorecer seu diagnóstico, já que é detectado nos primórdios do câncer. O marcador Catepsina D também é de grande importância por ter um papel na carcinogênese associado a estimulação de DNA e mitose durante a regeneração tecidual e devido ao seu poder proteolítico, facilitar a disseminação tumoral, por digestão de proteoglicanos, promovendo assim uma mutação no DNA que acarretará na formação de tumores e quando detectado seus níveis indicam o grau de a velocidade do crescimento do tumor. Já o marcador CA 15-3 não se mostra tão específico pois sua expressão está relacionada a outros tumores como de pulmão e ovário e em outros níveis podendo ser detectado em hepatites crônicas, tuberculose e lúpus.

Conclusão: Os artigos apresentados de acordo com a literatura evidenciaram que o câncer de mama ainda continua sendo bastante estudado, podendo se apresentar de diversas formas bem como seu desenvolvimento pode estar ligado a diversos fatores.

O estudo dos marcadores tumorais tem se mostrado de grande importância, no câncer como um todo, estes podem ser vários, porém alguns mais específicos e são eles que vão nortear a conduta do médico quanto ao prognóstico, grau de estadiamento, tratamento e posteriormente para acompanhar a sua eficácia. É um exame complementar, que visa auxiliar no diagnóstico e em possíveis recidivas.

Por outro lado, podemos observar em relação as inconsistências que inicialmente o paciente apresentar um nível elevado nos marcadores tumorais que vem a se normalizar com a terapêutica, com resposta favorável, porém, quando o marcador se encontrar persistentemente elevado pode-se associar a metástase.

Referências Bibliográficas:

ANDRADE, Simone Aparecida Fernande. Câncer de mama: um problema de saúde pública. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa** • Vol. 11 • Nº. 23 • Ano 2014 • p. 70.

ALMEIDA, J. R. C.; PEDROSA, N. L.; LEITE, J. B.; FLEMING, T. R. P.; CARVALHO, V. H.; CARDOSO, A. A. A. Marcadores tumorais: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2007; 53 (3): 305-316.

BARBOSA, I. R.; COSTA, I. C. C.; PEREZ, M. M. B.; SOUZA, D. L. B. Mortalidade por câncer de mama nos estados do Nordeste do

Brasil: tendências atuais e projeções até 2030. **Revista Ciência Plural**, 2015; 1(1): 4-14.

EISENBERG, Ana Lucia Amaral; KOIFMAN, Sérgio. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão de literatura). **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2001, 47(4): 377-88.

GOBBI, H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012 • **J Bras Patol Med Lab** • v. 48 • n. 6 • p. 463-474 • dezembro 2012.

MORAES, A. B.; ZANINI, R. R.; TURCHIELLO, M. S.; RIBOLDI, J.; MEDEIROS, L. R. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 22 (10):2219-2228, out, 2006.

OLIVEIRA, Gyzelly Gondim; DA FONSECA, Cristiane Alves. Uso de marcadores tumorais no diagnóstico e acompanhamento do tratamento do câncer. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 8, n. 2, p. 15, 2011.

SALLES, M. A. et al. Contribuição da imunohistoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias • **J Bras Patol Med Lab** • v. 45 • n. 3 • p. 213-222 • junho 2009.

SILVA, D. M.; SADDI, V. A.; MOMOTUK, E. G. Marcadores tumorais associados ao câncer de mama não metastático. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2002, 48(1): 39-48.

VEIGA, R. K. A.; MELO-JUNIOR, M. R.; ARAUJO FILHO, J. L. S.; LINS, C. A. B.; TELES, N. Avaliação digital comparativa da expressão tecidual da proteína Cerb B2 em

mulheres portadoras de doenças tumorais da mama. **J Bras Patol Med Lab** • v. 45 • n. 2 • p. 131-137 • abril 2009.

SCHWANKE, Carla Helena Augustin; SCHNEIDE, Rodolfo Herberto. **Alterações em geriatria e gerontologia: da pesquisa básica à prática clínica:** 1. Geriatria 2.

Gerontologia 3. Idoso 4. Envelhecimento. Edição. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2008.

THULER, Luiz Claudio. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de cancerologia**, 2003, 49(4):227-238.